



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

**Important !**

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

<b>29 AOUT 2001</b> REMISE DES PIÈCES DATE <b>75 INPI PARIS</b> LIEU N° D'ENREGISTREMENT <b>0111200</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>29 AOUT 2001</b> PAR L'INPI		<b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) ST 01023			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		AVENTIS PHARMA S.A.	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		3 0 4 4 6 3 2 8 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71	
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)		www.aventis.com	



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>29 AOÛT 2001</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0111200</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 190600
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		ST 01023	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		ROUSSEAU	
Prénom		Pierrick	
Cabinet ou Société		AVENTIS PHARMA S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	20 Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 49 91 53 12	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		pierrick.rousseau@aventis.com	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention ( <i>joindre un avis de non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt ( <i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i> ):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  ROUSSEAU Pierrick		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  	

ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN  
PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE  
DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES  
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA  
MALADIE DE PARKINSON

5

La présente invention concerne l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.

10

Des antagonistes du récepteur CB1 sont développés pour le traitement de la schizophrénie (D. KENDALL, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000), pour leur action sur la prise alimentaire (G. COLOMBO et coll., Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. SIAMAND et coll., Behavioural Pharmacol., 9, 179-181 (1998)), pour le traitement de la maladie de Parkinson, épilepsie, migraine, stress (G. GERDEMAN, DM. LOVINGER, J. Neurophysiol, 85(1), 468-471, 2001 ; WO0046209).

15

La maladie de Parkinson résulte d'un désordre neurologique chronique et progressif. Elle repose sur un déficit en dopamine, un excès relatif en acétylcholine et est associée à une destruction des neurones dopaminergiques qui participent au contrôle des activités motrices (H. LULLMANN et coll., Atlas de poche de pharmacologie, 2<sup>e</sup> Ed, Médecine-Sciences, Flammarion, ISBN2-257-12119-8). Le traitement de la maladie de Parkinson est principalement pharmacologique et fait appel à différents médicaments destinés à accroître la quantité de dopamine présente dans le cerveau.

20

La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la lévodopa, précurseur de la dopamine convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase, a été développée dans les années 60. La lévodopa reste aujourd'hui le premier traitement

25

de choix de la maladie de Parkinson et donne initialement de bons résultats mais après plusieurs années, on observe chez la majorité des patients des fluctuations de réponse (effet 'on-off'), une diminution de son efficacité au fur et à mesure que la maladie progresse (effet 'wearing-off', détérioration de fin de dose), et surtout des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires). Un état de psychose peut également être observé.

D'autres médicaments comme les agonistes dopaminergiques sont également préconisés seuls ou en association à la lévodopa et ont principalement pour objet de réduire au minimum les effets indésirables de celle-ci. Depuis quelques années, des inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase MAO-B, enzyme de dégradation de la dopamine dans le cerveau, ainsi que des inhibiteurs de la catéchol-O méthyl-transférase (COMT), enzyme qui empêche la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique, ont été développés et prescrits en association avec la lévodopa. Des effets secondaires importants ont également été observés avec ces thérapies.

Afin de remédier aux inconvénients susmentionnés, il a été trouvé que l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau présente un effet de synergie dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet cette association permettrait de potentialiser les effets symptomatiques d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs d'enzyme) et permettrait de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

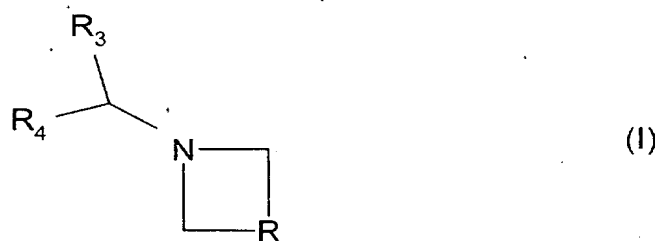
Outre la lévodopa, précurseur de la dopamine, on peut citer parmi les agonistes dopaminergiques, les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa® (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (Polifarma).

Parmi les inhibiteurs de MAO<sub>B</sub>, on peut citer: rasagiline (Teva Pharmaceutical Ind.) selegiline (RPScherer Corp / Elan) SL340026 (Sanofi-Synthelabo).

Parmi les inhibiteurs de COMT, on peut citer: tolcapone (Roche) et entacapone (Orion Pharma).

- 5 L'invention a donc pour objet l'association de un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azétidine décrits dans les demandes de brevet FR 0002775, FR0002777, FR 0002776 de formule I.



10

dans laquelle

**soit A :**

R-représente un radical  $CR_1R_2$ ,  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$ ,

- 15 soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  
 $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,  $-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-R_6$ ,  $-CO-R_6$ ,  $-CO-$   
cycloalkyle,  $-SO-R_6$ ,  $-SO_2-R_6$ ,  $-C(OH)(R_{12})(R_6)$ ,  $-C(OH)(R_6)(alkyle)$ ,  $-C(=NOalk)R_6$ ,  
 $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ ,  $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ ,  
 $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOalk$ ,

- 20 soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ ,  
ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

- $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R_6$  représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_7$  représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,
- $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R_9$  représente un radical -CO-NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -COOH, -COOalk, -CH<sub>2</sub>OH, -NH-CO-NH-alk, -CH<sub>2</sub>-NHR<sub>28</sub> ou -NHCOOalk,
- $R_{10}$  représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_{11}$  représente un radical -SO<sub>2</sub>-alk, -SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>-Het<sub>1</sub>,
- $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,
- $R_{13}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,



- $R_{14}$  représente un radical  $Ar_1$ ,  $Het_1$ ,  $-alk-Ar_1$  ou  $-alk-Het_1$ ,
- $R_{15}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle ou  $-alk-NR_{29}R_{30}$ ,
- $R_{16}$  et  $R_{17}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{16}$  et  $R_{17}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
- 5 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 10  $R_{19}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ ,
- ou bien  $R_{18}$  et  $R_{19}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène,
- 15 soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- $-NR_{20}R_{21}$  représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,
- $R_{22}$  et  $R_{23}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
- 20 alkyle ou bien  $R_{22}$  et  $R_{23}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- $R_{24}$  et  $R_{25}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
- 25 alkyle,  $-COOalk$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-alk-O-alk$ , hydroxyalkyle ou bien  $R_{24}$  et  $R_{25}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un

- hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,
- 5 R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar<sub>1</sub>, -alk-Het<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes
- 10 choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,
- R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,
- n est égal à 1, 2 ou 3,
- 15 R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 20 R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar<sub>1</sub> ou -alk-Ar<sub>1</sub> ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,
- Ar<sub>1</sub> représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou
- 25 plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle,

hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>1</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het<sub>1</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

**soit B :**

R représente un radical CHR<sub>33</sub>

10 R<sub>33</sub> représente un radical -NHCOR<sub>34</sub> ou -N(R<sub>35</sub>)-Y-R<sub>36</sub>,

Y est CO ou SO<sub>2</sub>,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

- $R_{34}$  représente un radical  $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ,  $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{41}$ ,  $\text{Het}_2$  substitué par  $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$  ou phényle substitué par  $-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$  ou  $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{41}$ ,
- $R_{35}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- $R_{36}$  représente un radical phénylalkyle,  $\text{Het}_2$  ou  $\text{Ar}_2$ ,
- 5  $R_{37}$  et  $R_{38}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{37}$  et  $R_{38}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
- 10  $R_{39}$  et  $R_{40}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$  ou hydroxyalkyle ou bien  $R_{39}$  et  $R_{40}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
- 15 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,  $-\text{COalk}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO}-\text{NHalk}$ ,  $-\text{CS}-\text{NHalk}$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$  ou  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,
- $R_{41}$  représente un radical alkyle,  $\text{Ar}_2$  ou  $\text{Het}_2$ ,
- $\text{Ar}_2$  représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,
- 20  $-\text{CO}-\text{alk}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{42}\text{R}_{43}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyne,  $-\text{alk}-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ ,  $-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ , alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle,  $\text{Het}_2$ ,  $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}-\text{cycloalkyle}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alk}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{NH}-\text{COOalk}$ ,  $\text{Het}_2$  ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,
- 25  $\text{Het}_2$  représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène,

alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy,  $\text{OCF}_3$  ou  $\text{CF}_3$ , les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxylée,

5  $\text{R}_{42}$  et  $\text{R}_{43}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $\text{R}_{42}$  et  $\text{R}_{43}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

10  $\text{R}_{44}$  et  $\text{R}_{45}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-\text{COOalk}$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ , hydroxyalkyle ou bien  $\text{R}_{44}$  et  $\text{R}_{45}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,  $-\text{COalk}$ ,  $-\text{COOalk}$ ,  $-\text{CO-NHalk}$ ,  $-\text{CS-NHalk}$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-\text{alk-O-alk}$ ,  $-\text{CO-NH}_2$ ,

15

soit C :

R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$

$\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{CO}-\text{R}_{48}$ ,  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2\text{R}_{49}$ ,

20  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-\text{CO-alk}$ , cyano,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOalk}$ ,  $-\text{CONR}_{50}\text{R}_{51}$ ,  $-\text{CO-NH-NR}_{52}\text{R}_{53}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$ ; soit un  
25 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et

thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène; alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk, -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, 5 alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>47</sub> représente un radical -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Het<sub>3</sub>, -Het<sub>3</sub>, -C(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)-Ar<sub>3</sub>, Ar<sub>3</sub>, cycloalkyle ou norbornyle,

R<sub>48</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle 10 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R<sub>49</sub> représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxy, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs halogène,

R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical 15 alkyle ou bien R<sub>50</sub> et R<sub>51</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical 20 alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R<sub>52</sub> et R<sub>53</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, 25 -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>54</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle, Ar<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Ar<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Het<sub>3</sub> ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

5 R<sub>55</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R<sub>54</sub> et R<sub>55</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
10 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar<sub>3</sub> représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>56</sub>R<sub>57</sub>, -CO-NH-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyne, alkylsulfonyle, -alk-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, -NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>,  
15 OCF<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het<sub>3</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène,  
20 alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>56</sub> et R<sub>57</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>58</sub> et R<sub>59</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,  
les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux  
10 cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les dérivés d'azétidine préférés objet de la présente invention on peut citer les  
15 dérivés suivants :

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

20 (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-  
25 azétidine,



- (S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 5 (R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- (S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonylméthyl]azétidine,
- 10 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,
- 15 (RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- (R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- (S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine,
- 20 (RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonylméthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

- (S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 5 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,
- 10 (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- 15 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- 20 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

5 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

10 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

15 (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

20 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

- (R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 5 (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 15 (SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 20 (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

- (RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- 5 (SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (SR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide,
- 15 N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} sulfamoyl)phényl]acétamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-difluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide,
- N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide,
- 10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide,
- 15 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide,

- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-  
(phénylméthyl)sulfonamide,
- N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide,
- 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide,
- (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-  
azétidin-3-yl}-amide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-  
propionamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide,
- (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-  
3-yl}-amide,
- (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-  
15 méthyl]-azétidin-3-yl}-amide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzènesulfonamide,
- (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-  
benzenesulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-  
sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-  
sulfonamide,

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl] azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,



N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

5 N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl} amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

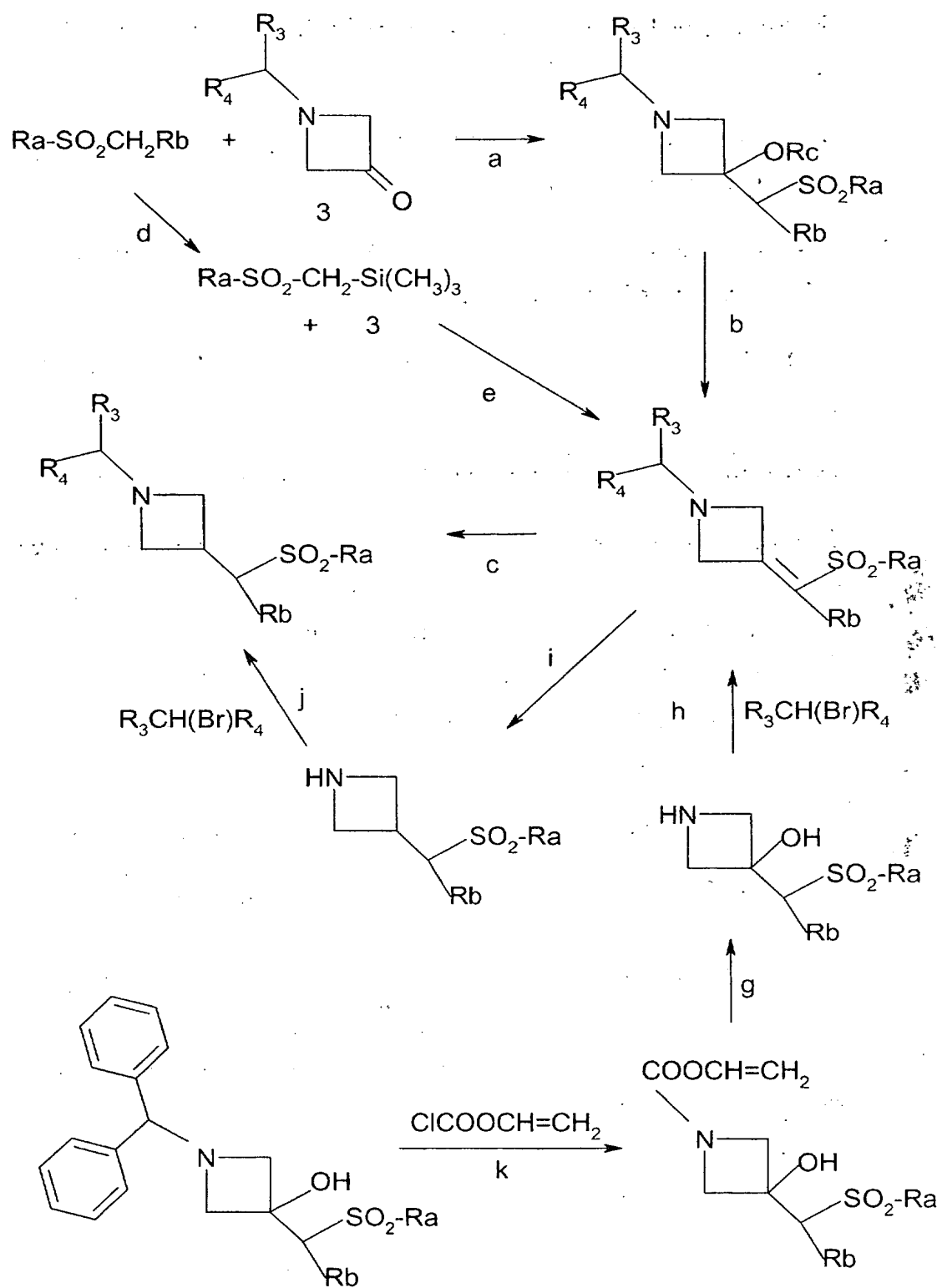
N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et
- 15 p-toluènesulfonate.

Les dérivés d'azetidine sont synthétisés selon les méthodes générales suivantes :

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_{11}$  représente un radical  $-SO_2-Ar_1$ ,  $-SO_2-Het_1$  ou  $-SO_2alk$  et  $R_{12}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$  et les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel
- 20 suivant :



- dans ces formules, soit Ra représente un radical alkyle, Het<sub>1</sub> ou Ar<sub>1</sub> et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>, soit Ra représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub> et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Ar<sub>1</sub> et Het<sub>1</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Les réactions d et e ne peuvent être utilisées que lorsque Rb est un atome d'hydrogène.

- 10 La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.
- 15 La réaction de déshydratation b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant. De préférence, on prépare le dérivé acétyloxy par action de chlorure d'acétyle, au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C puis on traite avec une base
- 20 telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium ou de potassium par exemple), une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la 4-diméthylaminopyridine, le diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'acétyloxy intermédiaire peut être isolé ou
- 25 non. L'acétyloxy peut aussi être préparé directement dans le milieu réactionnel de la réaction a.

La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence de

$\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel

- La réaction d s'effectue par action de chlorure de triméthylsilyle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence de n-butyllithium, à une température de  $-70^\circ\text{C}$ .
- 5

La réaction e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butyrate de potassium, à une température comprise entre  $-70^\circ\text{C}$  et  $-15^\circ\text{C}$ .

- 10 La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température de  $0^\circ\text{C}$  à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'hydrolyse g s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (dioxane par exemple), au moyen d'acide chlorhydrique, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

- 15 Les réactions h et j s'effectuent de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction i s'effectue sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le palladium ou l'un de ses dérivés, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre  $15^\circ\text{C}$  et  $60^\circ\text{C}$ .
- 20

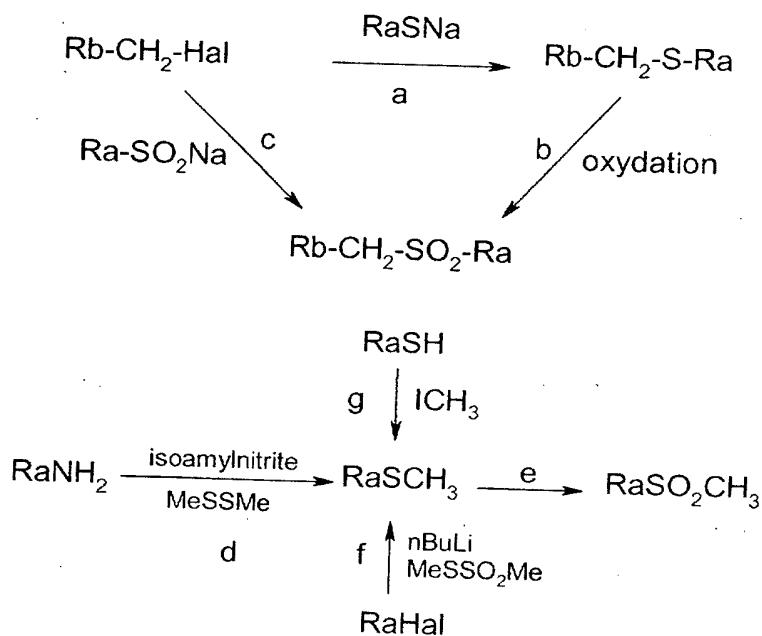
La réaction k s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

- Les dérivés  $\text{R}_3\text{CH}(\text{Br})\text{R}_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant  $\text{R}_3\text{CH}(\text{OH})\text{R}_4$  au
- 25

moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les alcools correspondants  $R_3CHOHR_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Les intermédiaires suivants peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. Notamment, on opère selon les schémas réactionnels suivants :



dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, chlore, brome ou iode.

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou un alcool aliphatique 1-4C, à une température comprise entre 20°C et 30°C.

Les réactions b et e s'effectuent par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites par M.

- HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxyкарбоxyliques ou peroxyulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide
- 5 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde
- 10 d'hydrogène, éventuellement en présence d'un oxyde métallique (tungstate de sodium) ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), l'acide acétique, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 60°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertibutylhydroperoxyde en
- 15 présence de tétraisopropylate de titane au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange eau-alcool, à une température voisine de 25°C ou au moyen d'oxone<sup>R</sup> (peroxymonosulfate de potassium), au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'eau, d'acide acétique ou d'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.
- 20 La réaction c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue sous atmosphère inerte (argon), à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 25 La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne ou un éther aliphatique (éther éthylique par exemple), à une température voisine de -70°C.

La réaction g s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un éther aliphatique (éther éthylique par exemple) ou un alcool

aliphatique 1-4C, en présence d'une base (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 0°C et 60°.

Les dérivés de formule  $Rb-CH_2-Hal$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. En particulier, on

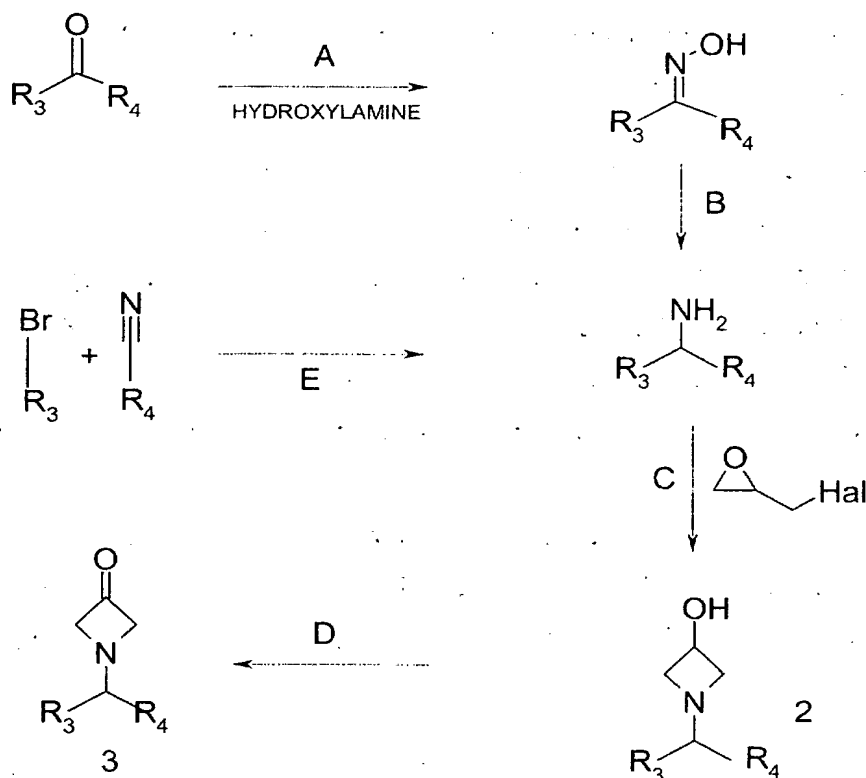
5 halogène le dérivé méthylé ou l'alcool correspondant, au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C ou le N-bromo ou N-chlorosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrachlorométhane, à la

10 correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par BRINE G. A. et coll., J. Heterocycl. Chem, 26, 677 (1989) et NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) et dans les exemples.

Les azétidinones de formule 3 peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271

15 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :





dans ces formules  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

- Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogencarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape D on oxyde de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

- 5 Dans l'étape E, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à
- 10 une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

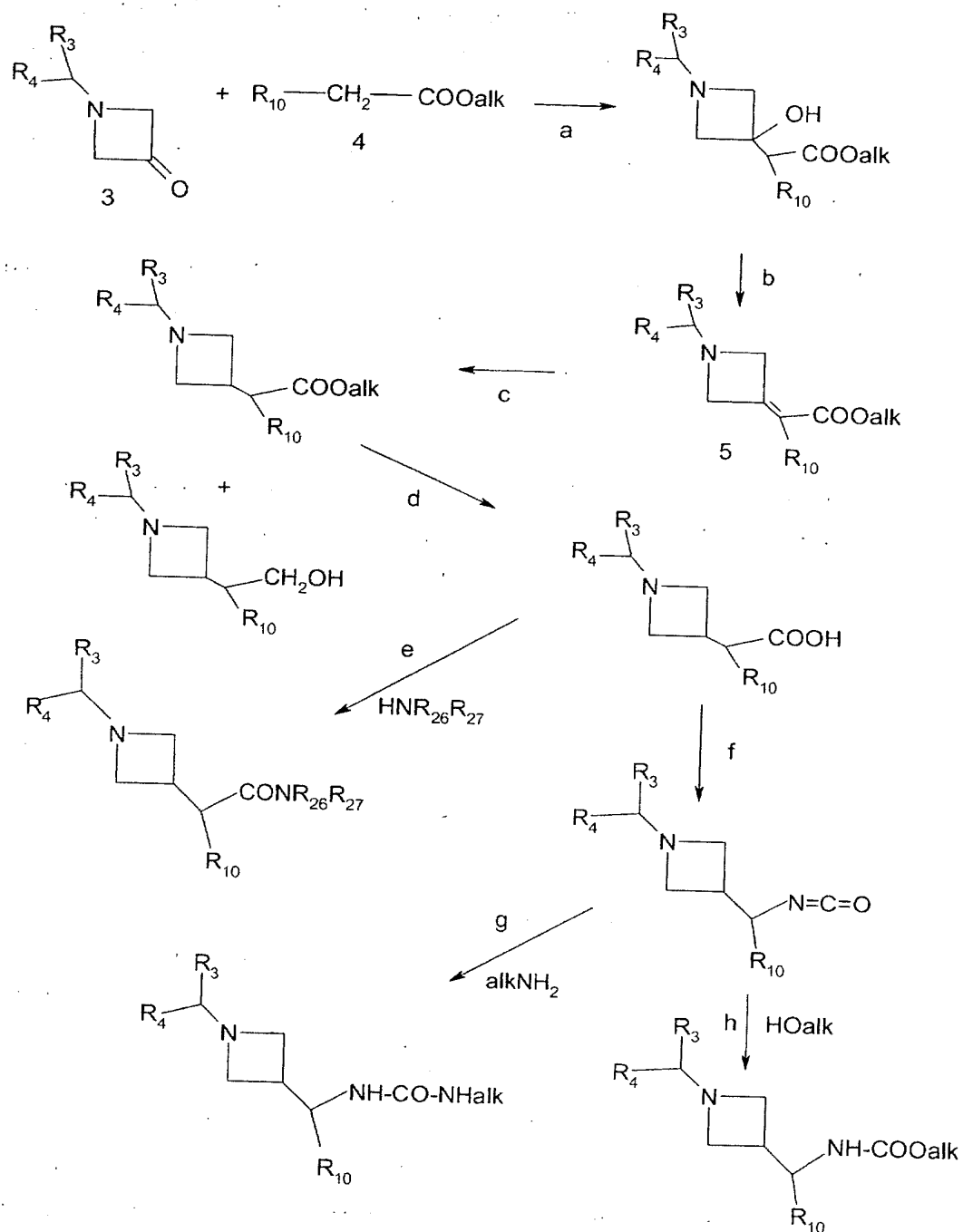
Les dérivés  $R_3\text{-CO-R}_4$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477

15 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

- 20 Les dérivés  $R_3\text{Br}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

- 25 Les dérivés  $R_4\text{CN}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $C(R_8)(R_9)(R_{10})$  dans lequel  $R_8$  représente un atome d'hydrogène,  $R_9$  représente un radical  $-CO-NR_{26}R_{27}$ ,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NHCOOalk$  ou  $-NH-CO-NH-alk$  et  $R_{10}$  représente un radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{26}$  et  $R_{27}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

Les dérivés de formule 4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants éventuellement sous une forme activée telle que le chlorure d'acide. Les acides sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des dérivés méthylés correspondants selon la méthode décrite par JP.

- 5 HANSEN et coll., J. Heterocycl., 10, 711 (1973).

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

- 10 La réaction b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant et notamment les méthodes décrites précédemment.

- La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) tel que le méthanol, un solvant chloré tel que le chloroforme, le  
15 dichlorométhane ou un mélange de ces solvants, en présence de NaBH<sub>4</sub>, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence  
20 d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- La réaction e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule. De préférence, lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un  
25 carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une

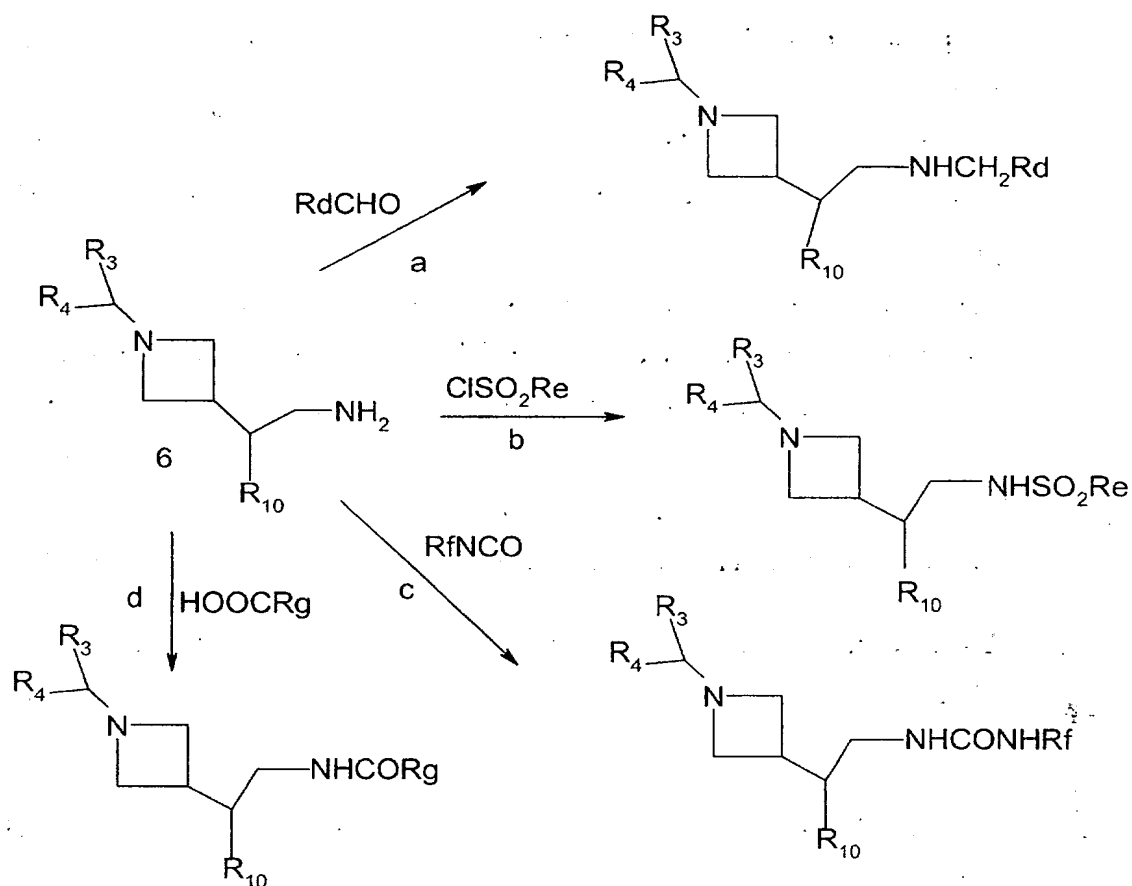
- température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide); on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en
- 5 présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange
- 10 réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

La réaction f s'effectue par réarrangement de CURTIUS, en présence de diphénylphosphorazide et de triéthylamine, au sein du toluène, à une température voisine de 50°C.

- 15 Pour les réactions g et h, on opère directement au sein du milieu réactionnel de l'étape g à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène,  $R_9$  est un radical  $-CH_2-NHR_{28}$  et  $R_{10}$  représente un

20 radical  $Ar_1$  ou  $Het_1$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>10</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), Rd représente un radical alkyle ou phényle, Re représente un radical alkyle, Rf  
 5 représente un radical alkyle, Rg représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , n est égal à 1, 2, 3.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple) ou le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle  
 10 que  $\text{NaBH}(\text{OCOCH}_3)_3$ , à une température voisine de 20°C.

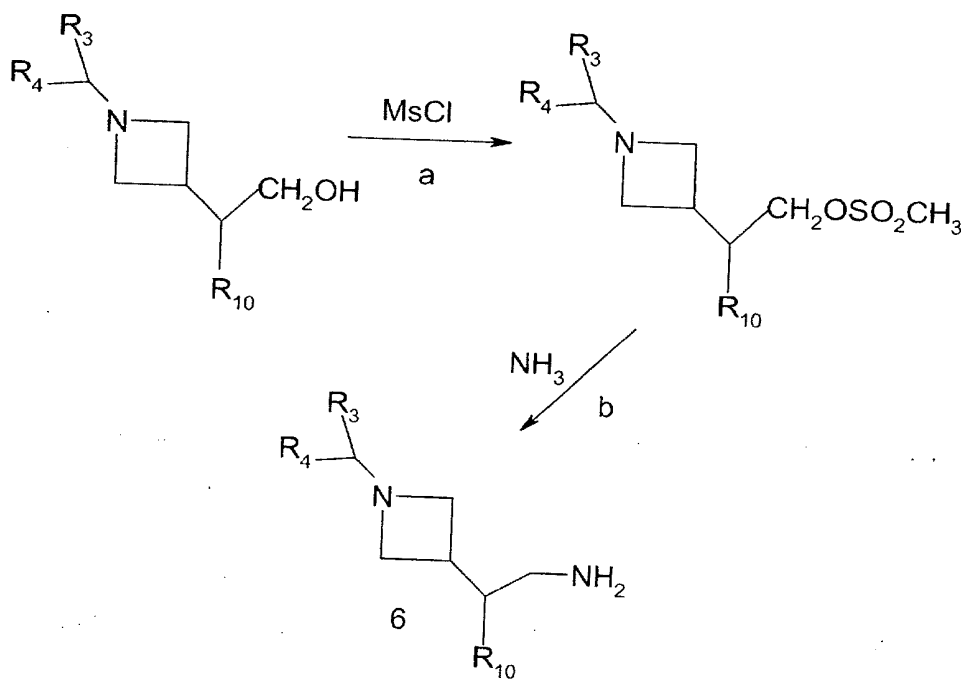
L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique telle que

la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les dérivés 6 peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



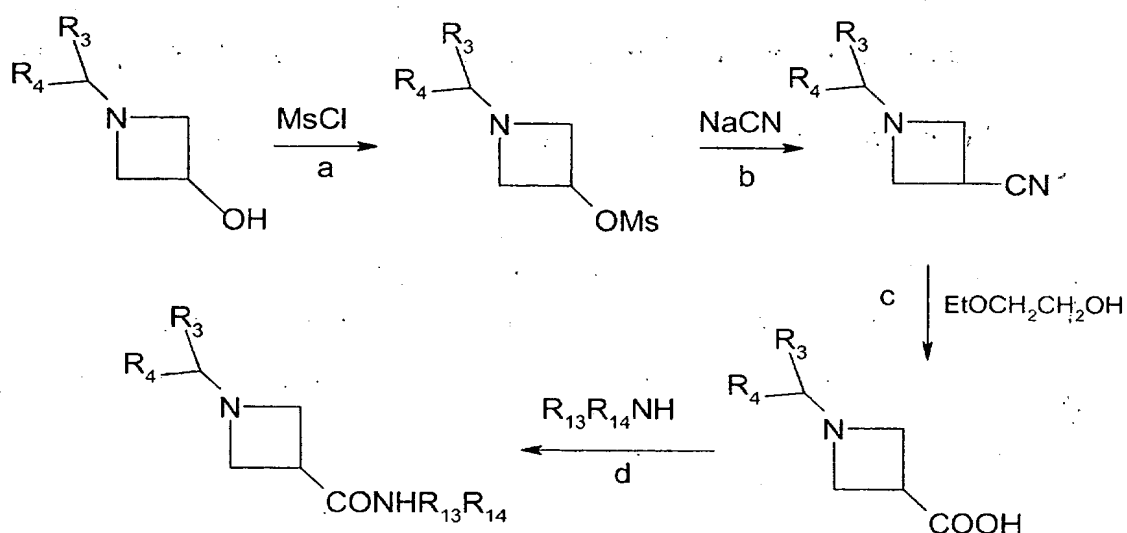
Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_{10}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $Ms$  est un radical méthylsulfonyloxy.



L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence de triéthylamine, à une température comprise entre 10 et 20°C.

5 L'étape b s'effectue généralement avec de l'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave, à une température voisine de 60°C.

Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10

Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy et Et représente éthyle.

L'étape a s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple), à une température voisine de 0°C.

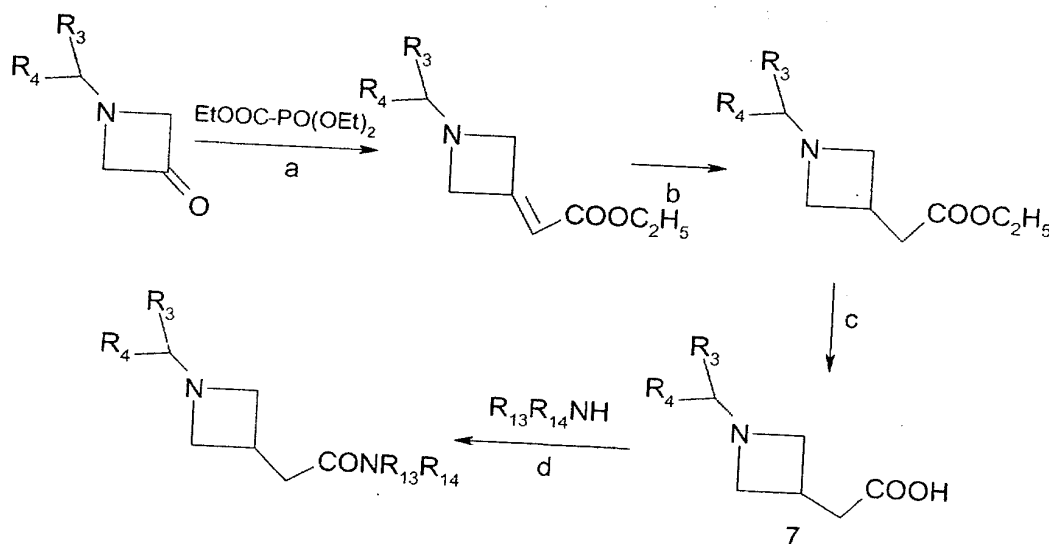
15 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange d'eau et de diméthylformamide, à une température comprise entre 30 et 75°C.

L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un cyané à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. De

préférence, on opère au moyen de potasse au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) (éthanol par exemple) ou en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  et  $R_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Et représente un radical éthyle.

15 La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

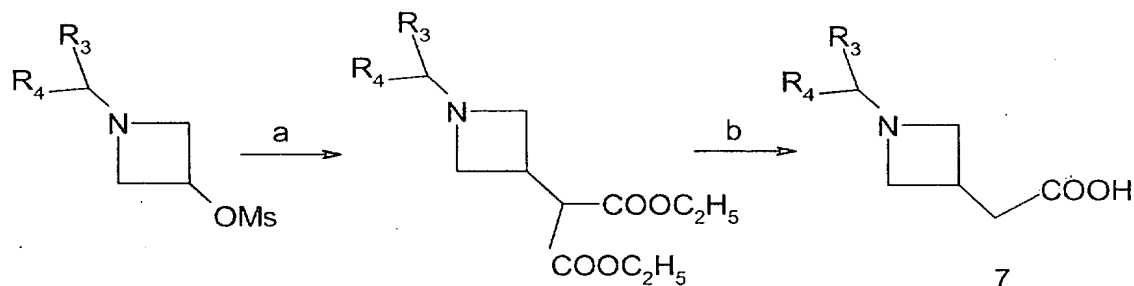
La réaction b s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ .

La réaction c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On

- 5 opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- 10 Les intermédiaires 7 peuvent également être obtenus par synthèse malonique selon le schéma réactionnel suivant :

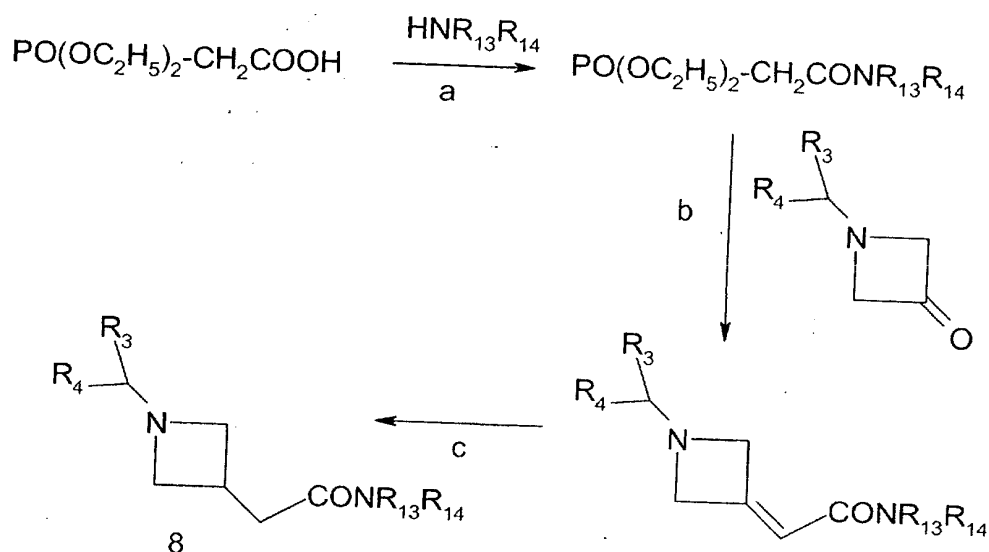


- 15 Dans ces formules Ms représente un radical méthylsulfonyloxy,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

La réaction a s'effectue généralement par action de diéthylmalonate, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'éthylate de sodium fraîchement préparé, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 20 La réaction b s'effectue généralement en solution aqueuse d'acide chlorhydrique à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés 8 peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



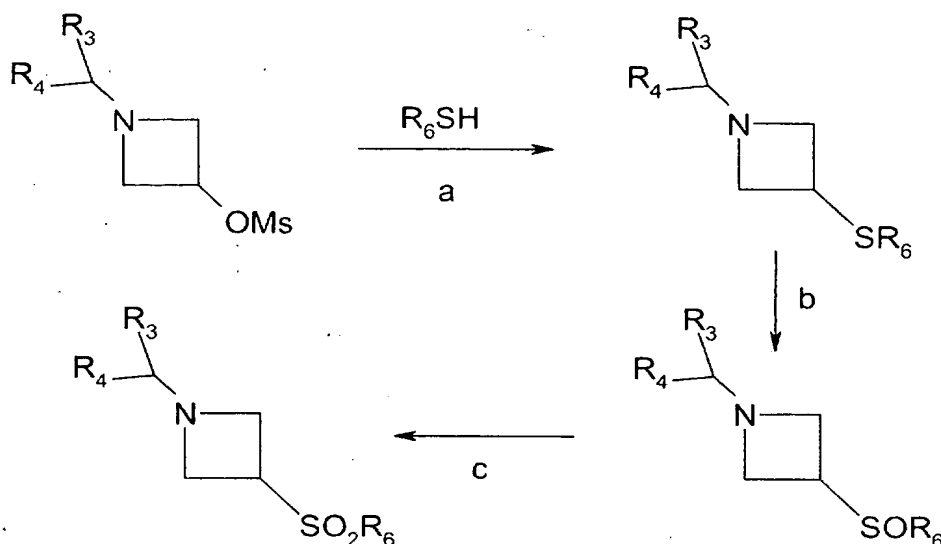
Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_{13}$  et  $\text{R}_{14}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

5 L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

La réduction de l'étape c s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{SOR}_6$  ou  $-\text{SO}_2\text{R}_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



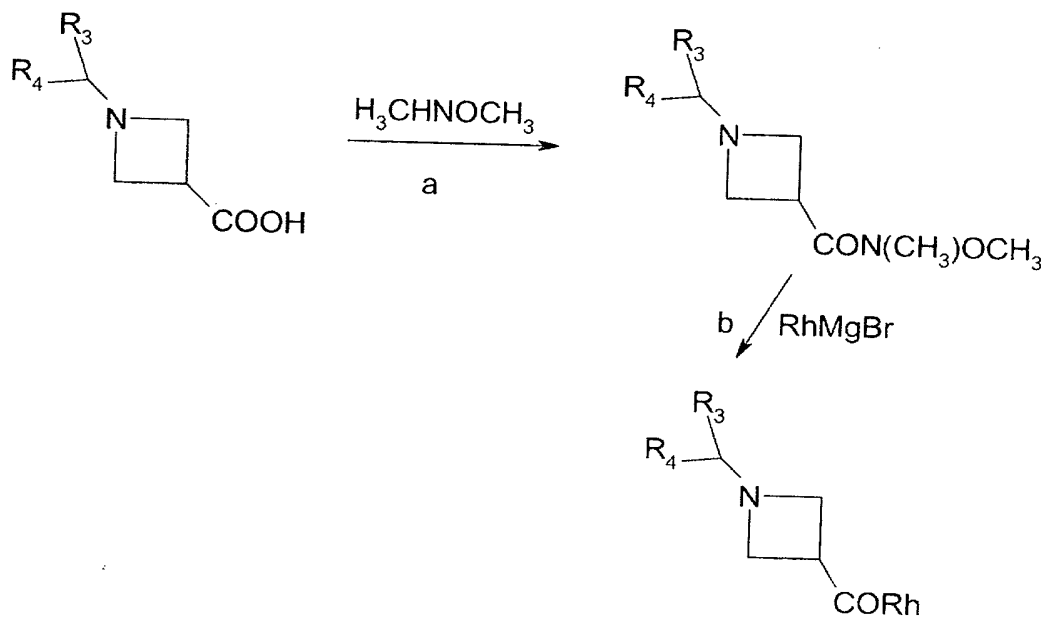
Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

5 L'étape a s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne en présence d'une base minérale tel que l'hydrure de sodium, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 L'étape b s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé soufré comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action  
 15 d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et  $25^\circ C$  ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

L'étape c s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé sulfinyle. De préférence, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-COR_6$ , ou  $-CO$ -cycloalkyle, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



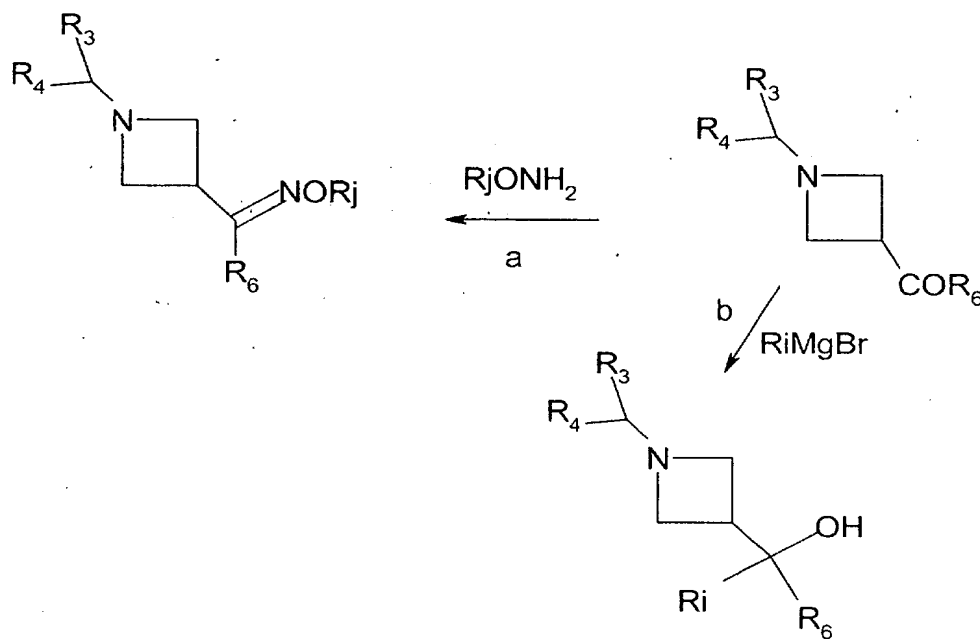
Dans ces formules,  $R_3$  et  $R_4$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et  $Rh$  a les mêmes significations que  $R_6$  ou représente un radical cycloalkyle (3 à 10 atomes de carbone).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au

reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofurane, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont  
5 préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  est un radical  $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ ,  $-C(OH)(R_6)(\text{alkyle})$ ,  $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$  ou  $-C(=NOalk)R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10

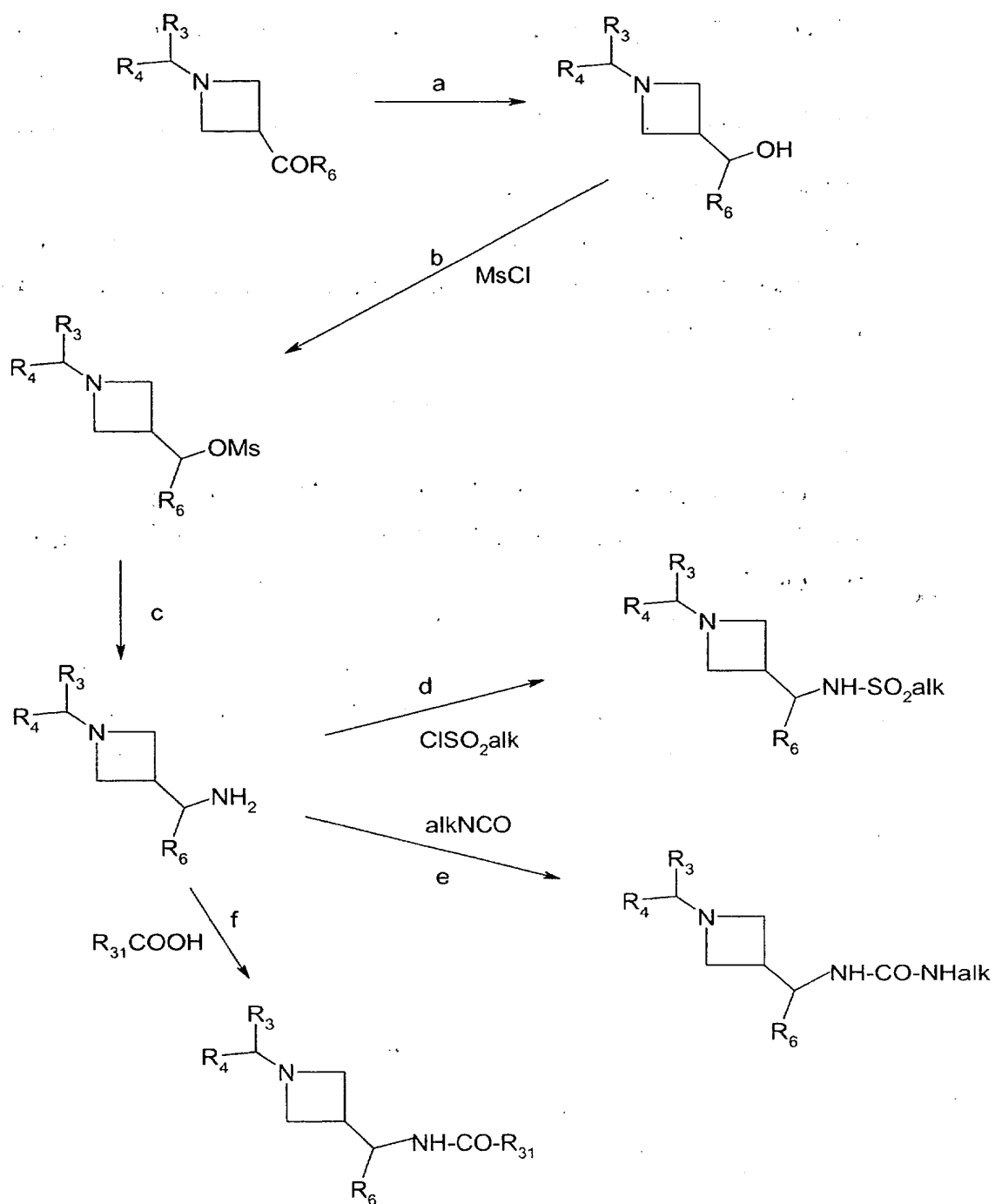
Dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $R_i$  a les mêmes significations que  $R_{12}$  ou représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) et  $R_j$  représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) ou  $-CH_2-CH=CH_2$ .

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (éthanol par exemple), en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

5 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ , dans lequel  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOR_{31}$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :





Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_{31}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, alk représente un radical alkyle.



La réaction a s'effectue généralement au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , au sein de l'éthanol, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape b s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ .

- 5 L'étape c s'effectue au moyen d'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave à une température voisine de  $60^\circ$ .

- L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple) ou le tétrahydrofuranne, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une
- 10 température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

L'étape e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

- L'étape f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le
- 15 tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloroéthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre  $10^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel
- 20  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_{32}$  est un radical alkyle,  $\text{Ar}_1$  ou  $-\text{alk}-\text{Ar}_1$  peuvent être préparés par action d'un halogénure  $\text{HalR}_{31}$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical  $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ ,  $\text{R}_{31}$  et  $\text{R}_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

- 25 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine

(triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel
- 5  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CO-R_6$  sur une amine  $HNR_{31}R_{32}$  pour laquelle  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$
- 10 est un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C.

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des radicaux alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$  peuvent être préparés par action d'un halogénure  $HalR_{32}$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical
- 20  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$ .

- Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine
- 25 (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.



Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou  $-alk(2-6C)-Ar_1$  peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $RaCHO$  pour lequel  $Ra$  est un radical alkyle ou  
5  $-alk-Ar_1$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre  
10  $0^\circ C$  et  $50^\circ C$ , en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$  et  $R_{32}$  est un radical alkyle (2-6C) ou  $-alk(2-6C)-Ar_1$   
15 peuvent être préparés par action d'un aldéhyde  $RaCHO$  pour lequel  $Ra$  est un radical alkyle ou  $-alk-Ar_1$  sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  est un atome d'hydrogène et  $R_{32}$  est un radical alkyle,  $Ar_1$  ou  $-alk-Ar_1$ .

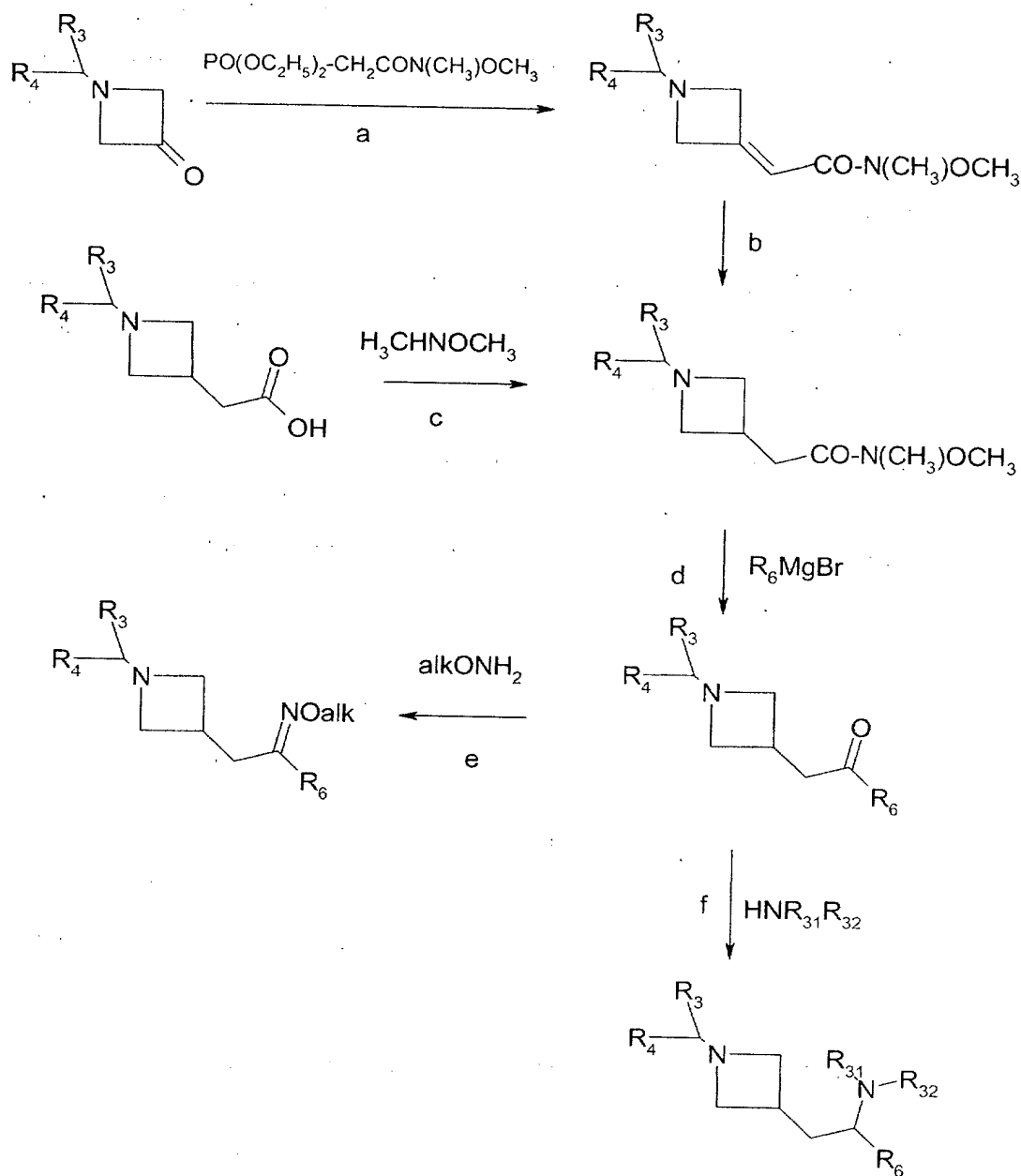
20 Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre  $0^\circ C$  et  $50^\circ C$ , en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  
25  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle peuvent être préparés par action d'un dihalogénure  $Hal-alk(2-5C)-Hal$  sur un composé de formule (I) pour lequel R

représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $R_{31}$  et  $R_{32}$  sont des atomes d'hydrogène.

- 5 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-CH_2-COR_6$ ,  $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre  $20^\circ C$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un agent réducteur tel que  $\text{NaBH}_4$ , à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

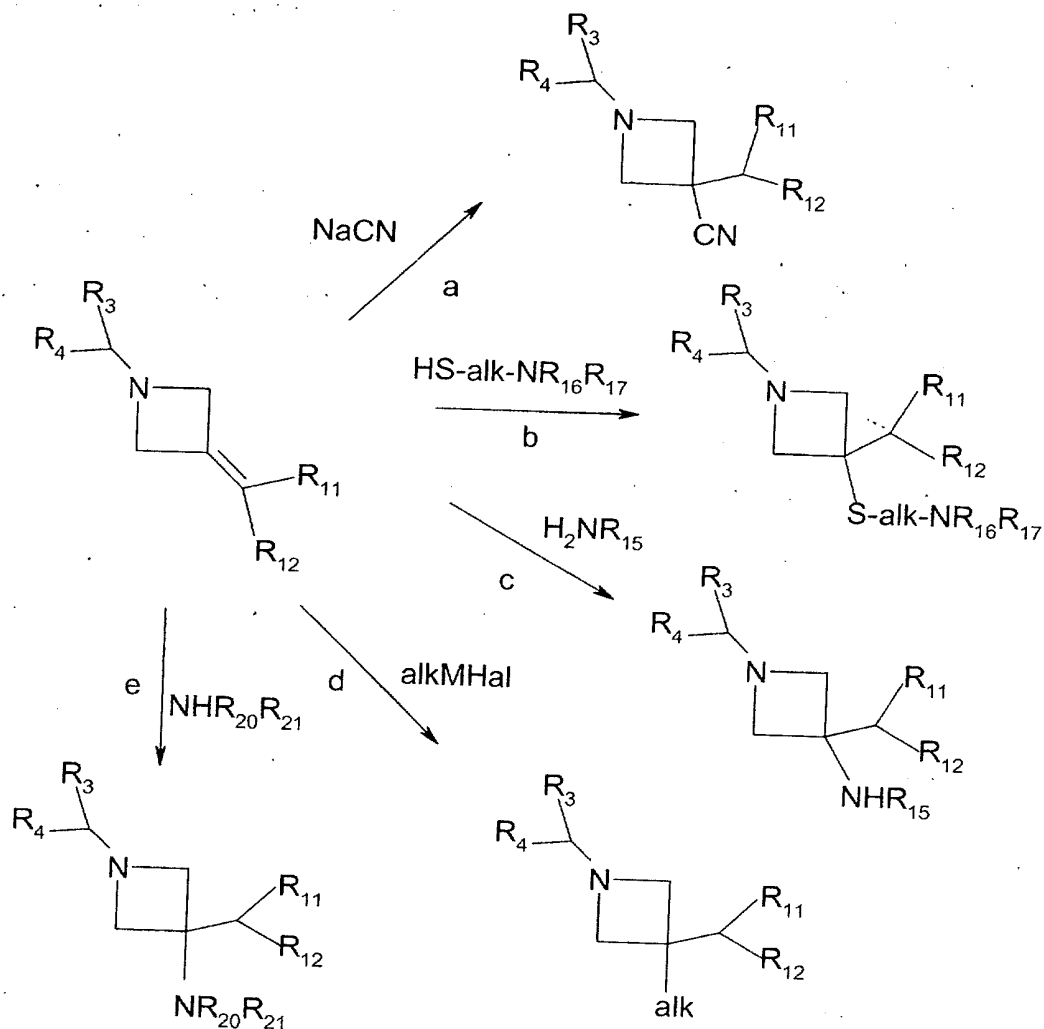
L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne, à une température voisine de  $0^\circ\text{C}$ . Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

L'étape e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C tel que le méthanol, en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre  $20^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape f s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et  $70^\circ\text{C}$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CR}_1\text{R}_2$  dans lequel  $\text{R}_1$  représente un radical cyano, -S-alk- $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ , - $\text{NHR}_{15}$ , alkyle ou - $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$  et  $\text{R}_2$  représente un radical - $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{17}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $\text{alk}$  représente un radical alkyle,  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène et  $\text{M}$  représente un métal et de préférence le cuivre.

- 5 L'étape a s'effectue de préférence au sein d'un solvant polaire tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 50°C.

L'étape b s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou



l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 L'étape c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique), tétrahydrofurane à une température comprise entre -78°C et 20°C.

- 10 L'étape e s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le dichloroéthane, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réduction du composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical cyano.

- 20 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, l'éther éthylique, le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, en présence d'un agent réducteur tel que l'hydruure d'aluminium.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, - $SO_2$ alk, -CO-NHalk ou -COOalk peuvent être préparés par action d'un halogénure  $HalR_{19}$ , Hal représente un halogène sur un composé de formule (I) pour lequel R

représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  et  $R_{19}$  représentent un atome d'hydrogène.

5 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

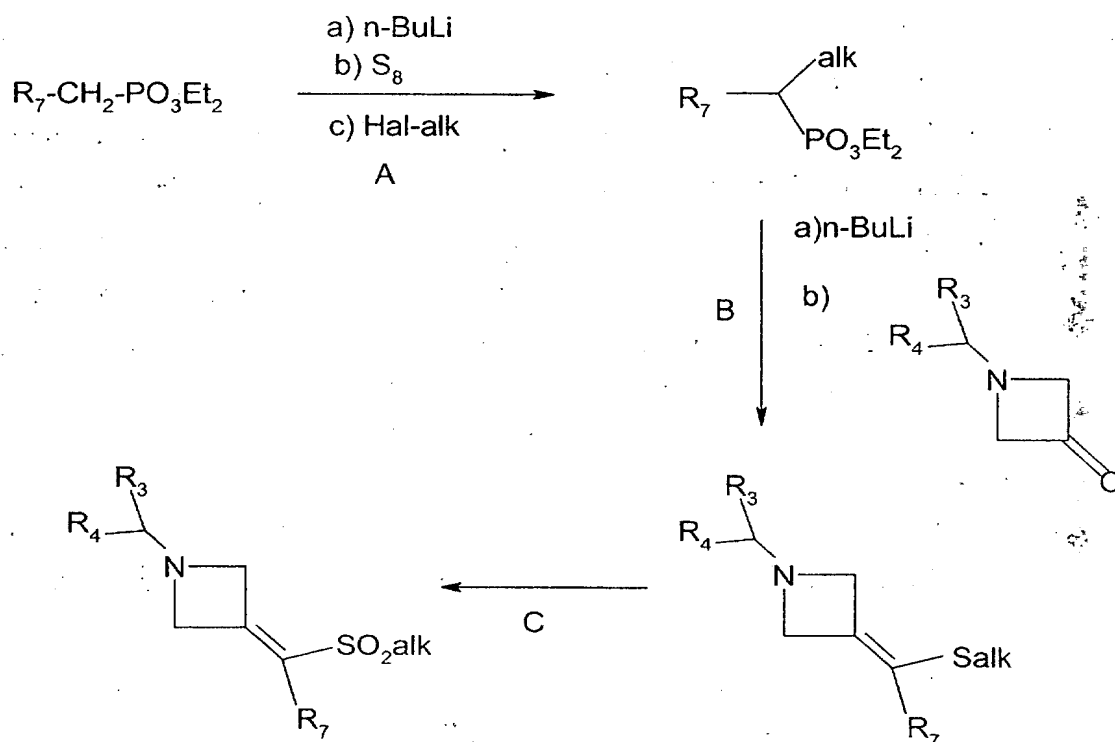
10 Les composés de formule (I) pour lesquels  $R$  représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un radical alkyle et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$  peuvent être préparés par action d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule (I) pour lequel  $R$  représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel  $R_1$  représente un radical  $-alk-NR_{18}R_{19}$ ,  $R_{18}$  représente un atome  
15 d'hydrogène et  $R_{19}$  représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle,  $-SO_2alk$ ,  $-CO-NHalk$  ou  $-COOalk$ .

20 Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métal alcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre  $0^\circ C$  et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

25 Les composés de formule (I) pour lesquels  $R$  représente un radical  $CR_1R_2$  dans lequel soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$  ou  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ , soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-alk-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$  et  $R_8$  représente un radical alkyle peuvent être préparés par alkylation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_8$  est un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydruide de métal alcalin (hydruide de sodium par exemple), un amidure de métal alcalin (amidure de sodium par exemple) ou un dérivé organométallique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther aliphétique (éther éthylique) ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre  $-78^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ , au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle.

Les composés de formule (I), pour lesquels R représente un radical  $\text{C}=\text{C}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{alk}$  peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



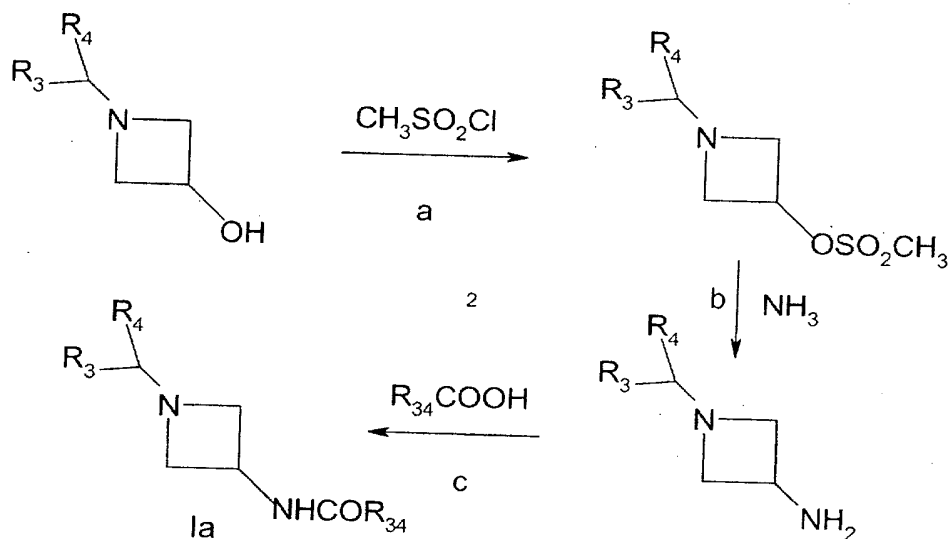
- 10 Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_7$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène

La réaction A s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ , puis addition de soufre puis d'un halogénure d'alkyle (iodure, bromure par exemple).

La réaction B s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre  $-70^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ , puis addition de l'azétidin-3-one, retour à température ambiante et hydrolyse.

- 5 La réaction C s'effectue par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites précédemment.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{33}$  et  $\text{R}_{33}$  représente un radical  $-\text{NHCOR}_{34}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_{34}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

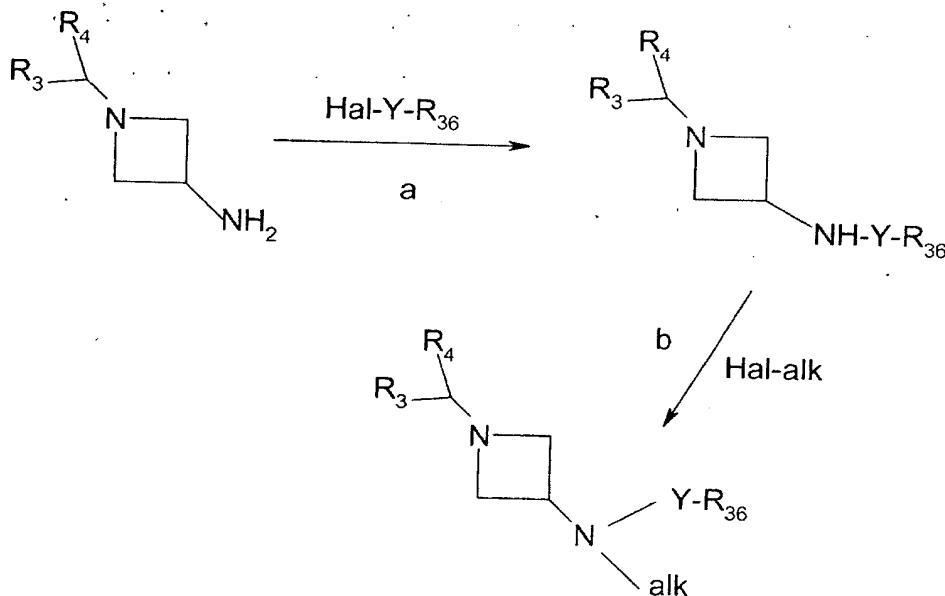
- L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre  $15^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ , en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre  $0^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ .
- 15

L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

- L'étape c s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-  
5 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du  
10 mélange réactionnel. On peut également utiliser un dérivé réactif de l'acide comme un chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la  
15 température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés  $R_{34}COOH$  sont commerciaux ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  peuvent être préparés selon le schéma  
20 réactionnel suivant :



dans ces formules Y,  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_{36}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome d'iode, de chlore ou de brome;

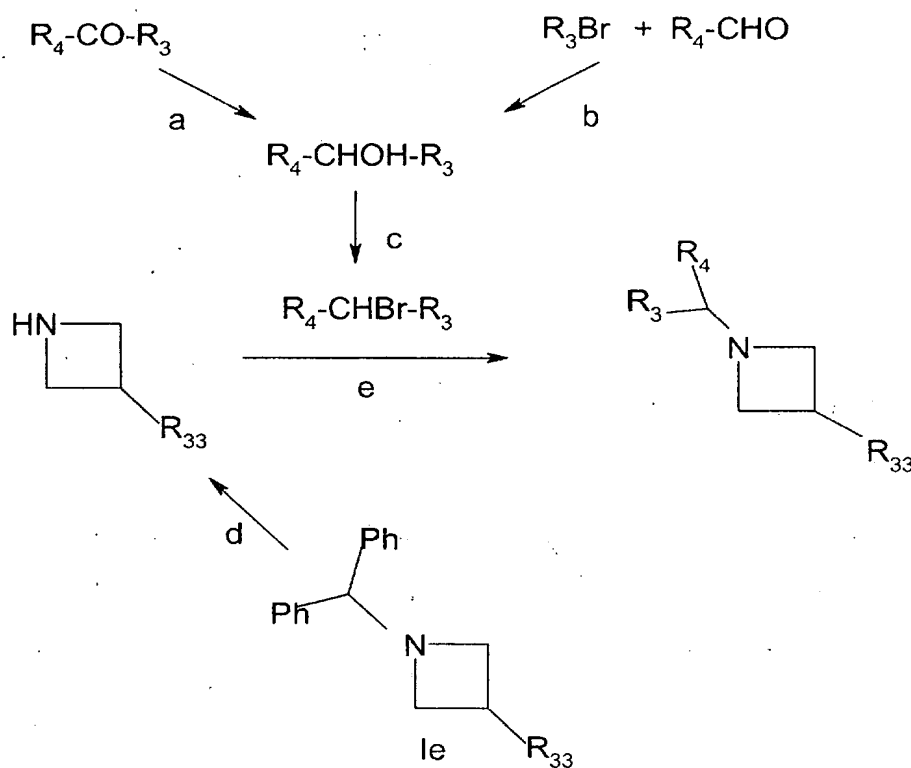
- 5 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre  $5^\circ\text{C}$  et  $20^\circ\text{C}$ .

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'hydru de sodium, à une température  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 15 Les dérivés  $\text{Hal-SO}_2\text{R}_{36}$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés Hal-CO-R<sub>36</sub> sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>33</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en présence de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C.

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés  $R_3Br$  et les dérivés  $R_4-CHO$  sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par hydroxy peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par alcoxy.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), au moyen de tribromure de bore, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) peuvent également être préparés par action de l'hydruure de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$



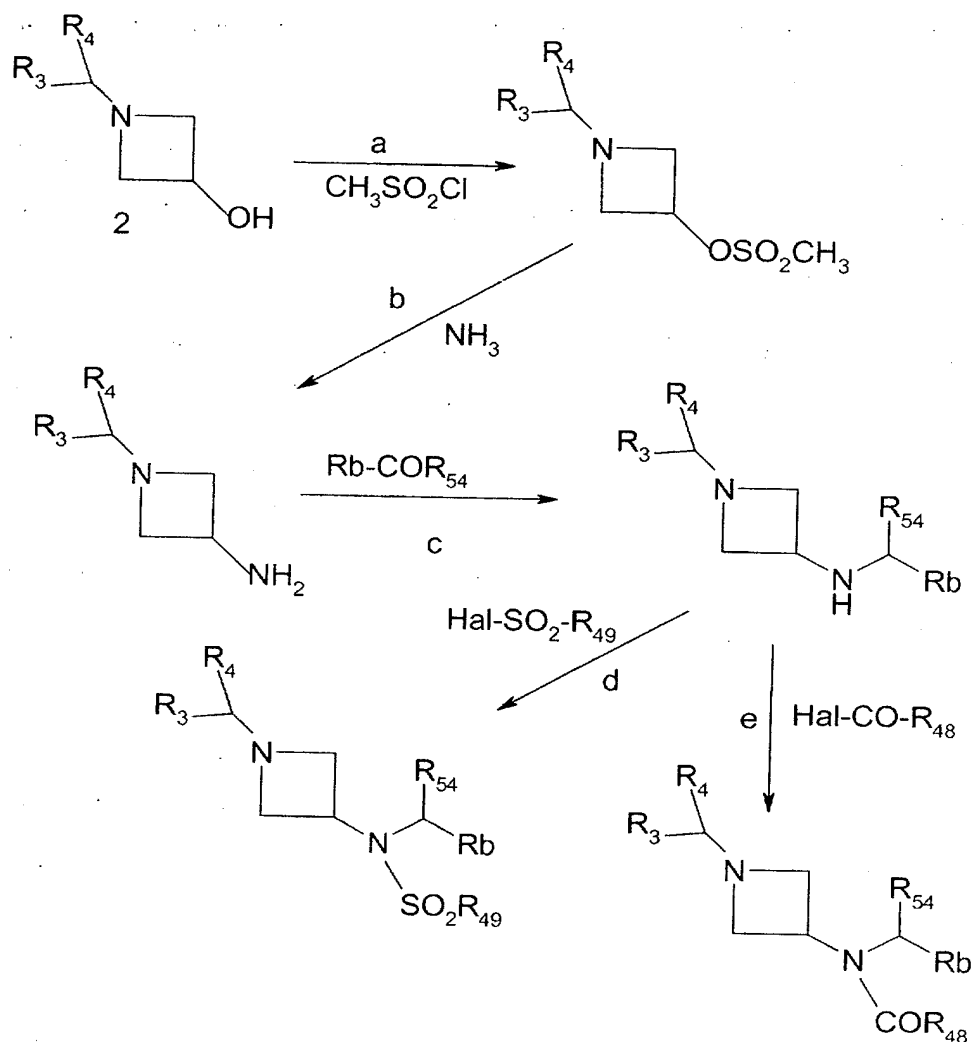
représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, au moyen d'hydru de diisopropylaluminium, à une température comprise entre –  
5 50°C et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{33}$  et  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 peuvent également être préparés par action de pyrrolidine et d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $R_{33}$  représente un radical  $-N(R_{35})-$   
10  $Y-R_{36}$  dans lequel  $R_{36}$  est un radical phényle substitué par fluor.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température de 90°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $CHR_{46}$  et  $R_{46}$   
15 représente un radical  $-N(R_{47})R_{48}$  dans lequel  $R_5$  est un atome d'hydrogène,  $-N(R_{47})-$   
 $CO-R_{48}$ ,  $-N(R_{47})-SO_2R_{49}$ ,  $R_{47}$  est un radical  $-C(R_{54})(R_{55})-Ar_3$  ou  $-C(R_{54})(R_{55})-Het_3$  et  
 $R_{55}$  est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel  
suivant :



Dans ces formules  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_{49}$  et  $R_{54}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $Rb$  représente radical  $Ar_3$  ou  $Het_3$ ,  $Ar_3$  et  $Het_3$  ayant les mêmes significations que dans la formule (I) et  $Hal$  représente un atome d'halogène et de préférence chlore ou brome.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre 0 et 30°C

L'étape b s'effectue de préférence au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et  
5 d'acide acétique, à une température voisine de 20°C

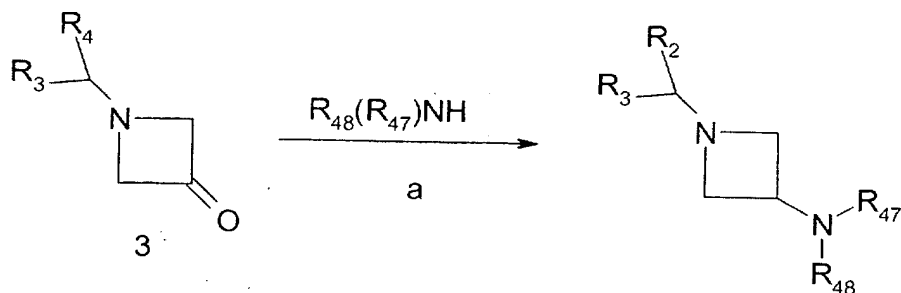
Les étapes d et e s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

10 Les dérivés Rb-COR<sub>54</sub> sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Coprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les dérivés Hal-SO<sub>2</sub>R<sub>49</sub> sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence  
15 de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés Hal-COR<sub>48</sub> sont commercialisés ou peuvent être préparés par halogénéation des acides carboxyliques correspondants, notamment in situ en présence de chlorure de thionyle au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane,  
20 chloroforme par exemple).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR<sub>46</sub> et R<sub>46</sub> représente un radical -N(R<sub>47</sub>)R<sub>48</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



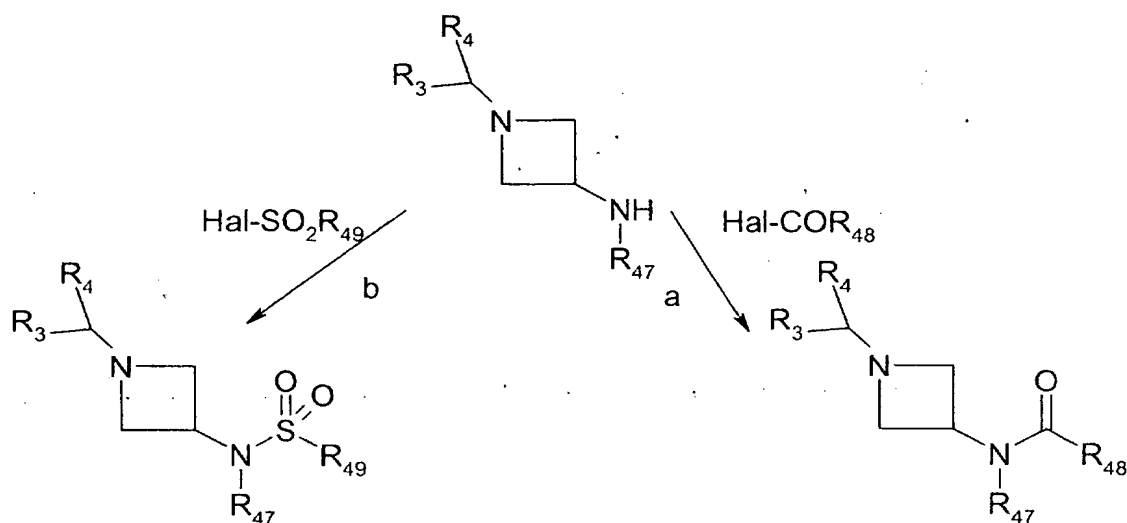
Dans ces formules  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_{47}$  et  $\text{R}_{48}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$ .

Les composés  $\text{HN}(\text{R}_{47})\text{R}_{48}$  sont commercialisés ou peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ou par application ou adaptation des méthodes décrites par Park K.K. et coll., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. Et coll., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10, 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962).

Les azétidinones 3 peuvent être obtenus par oxydation des azétidinoles 2 correspondants, de préférence au sein de diméthylsulfoxyde, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de  $20^\circ\text{C}$  ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre  $-70^\circ\text{C}$  et  $-50^\circ\text{C}$ .

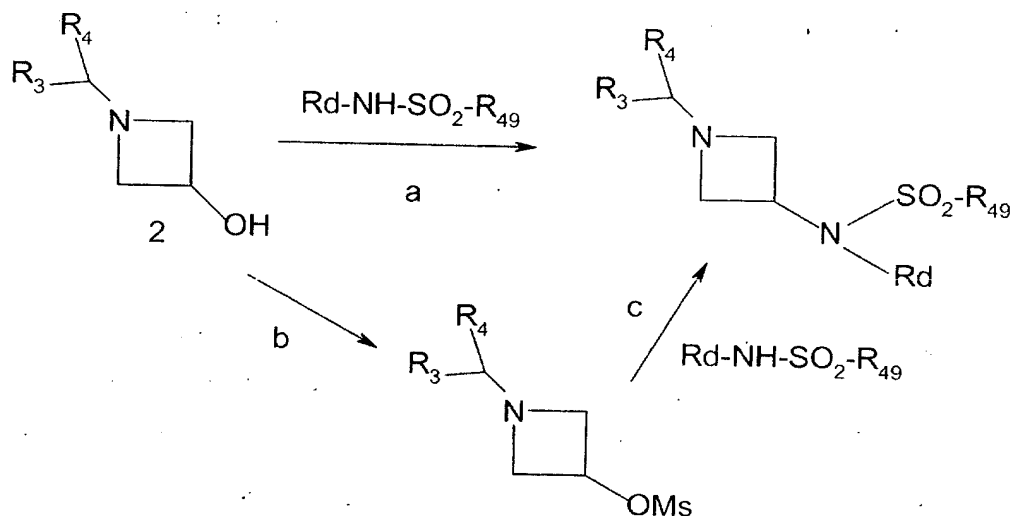
Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{COR}_{48}$  ou  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{SO}_2\text{R}_{49}$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>47</sub>, R<sub>48</sub> et R<sub>49</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore.

- 5 Les étapes a et b s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme, par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CHR<sub>46</sub> et R<sub>46</sub> représente un radical -N(R<sub>47</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>49</sub> pour lequel R<sub>47</sub> est un radical Het<sub>3</sub> ou Ar<sub>3</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>49</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), Rd représente un radical Ar<sub>3</sub> ou Het<sub>3</sub> (Het<sub>3</sub> et Ar<sub>3</sub> ayant les mêmes significations que dans la formule (I)) et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy.

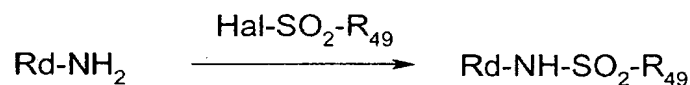
- 5 L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre 0°C et 30°C.

- 15 L'étape c s'effectue de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence de CsCO<sub>3</sub>, au reflux du mélange réactionnel.

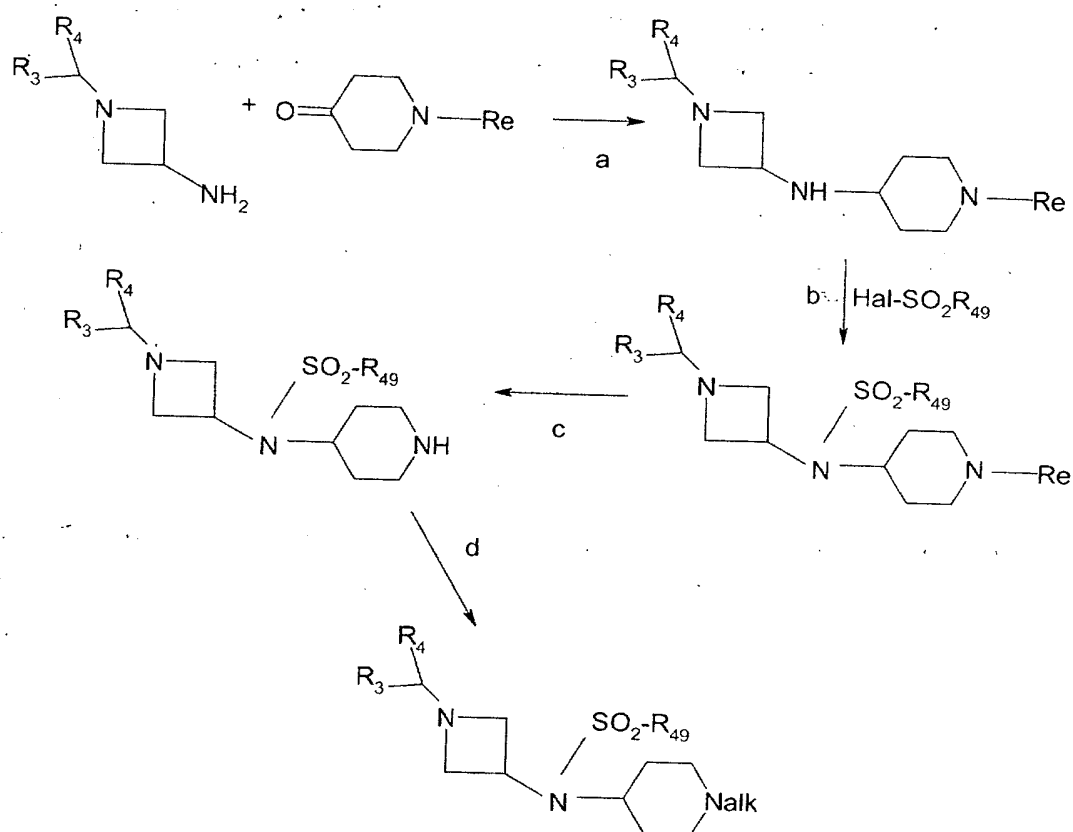
Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxdé peuvent être réduits composé non oxydé selon la méthode décrite par SANGHANEL E. Et coll., Synthesis 1375 (1996).

Les dérivés  $\text{Rd-NH-SO}_2\text{R}_{49}$  peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



- Dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et Rd représente un radical Het<sub>3</sub> ou Ar<sub>3</sub>. La réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C.
- 10 Les dérivés, pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être obtenus selon la méthode décrite par RHIE R., Heterocycles, 41 (2) 323 (1995).

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2\text{-R}_{49}$  pour lequel  $\text{R}_{47}$  est un radical pipérid-4-yle éventuellement substitué sur l'azote par un radical alkyle peuvent également être
- 15 préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules  $R_4$ ,  $R_3$  et  $R_{49}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Re représente un radical tert-butylcarbonyloxy.

- 5 L'étape a s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'un hydrure tel que le triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre  $5^\circ\text{C}$  et  $20^\circ\text{C}$ .



L'étape c s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique, au sein du dioxanne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par tout moyen connu de l'homme de l'art pour alkyler une amine sans toucher au reste de la molécule. On peut par exemple utiliser un halogénure d'alkyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou la pyridine, à une température comprise entre 20 et 50°C.

- 10 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical  $\text{CHR}_{46}$  et  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})-\text{SO}_2-\text{R}_{49}$  pour lequel  $\text{R}_{47}$  est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle peuvent également être préparés par action de pyrrolidine sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $\text{R}_{46}$  représente un radical  $-\text{N}(\text{R}_{47})\text{SO}_2\text{R}_{49}$  pour lequel  $\text{R}_{47}$  est un radical phényle substitué par un
- 15 atome d'halogène.

Cette réaction s'effectue de préférence, au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 50 et 95°C.

- Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés
- 20 selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent
- 25 être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques

- (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par
- 5 GREENE T.W. et coll., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon
- 10 PIRCKLE W.H. et coll., *asymmetric synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) ou par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

- 15 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis- $\beta$ -oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

- 20 Exemple 1 :

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,144 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme, on coule 0,042 cm<sup>3</sup> de trichlorure

25 de phosphore, puis chauffe le mélange à la température du reflux. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N, puis agité et décanté. La phase organique est diluée avec 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme, séchée sur

sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 9 cm, diamètre 1,8 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 4 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide crème [Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 2,80 à 2,95 (mt : 2H); 2,87 (s : 3H); 3,51 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,37 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,64 (d démultiplié, J = 8 Hz : 1H); 8,52 (d large, J = 2 Hz : 1H); 8,61 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

#### exemple 2 :

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange de 1,23 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle et de 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, dans 25 cm<sup>3</sup> de dioxane, on ajoute 1,0 g de carbonate de césium. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diéthyle et de 30 cm<sup>3</sup> de saumure, puis est agité et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orange obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et

en recueillant des fractions de 5 cm<sup>3</sup>. La fraction 7 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,85 (mt : 2H); 3,52 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

#### Méthode 2

A une solution de 1,41 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 0,95 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,78 cm<sup>3</sup> d'azodicarboxylate de diéthyle et 1,31 g de triphénylphosphine. Après 16 heures d'agitation à 20°C, 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sont additionnés, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,063 mm, hauteur 50 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g d'un solide qui est dissous à chaud dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyle éther (15/2 en volume), refroidi, dilué avec 100 cm<sup>3</sup> de pentane pour amorcer la cristallisation. Après filtration et séchage, on obtient 1,0g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous la forme de cristaux blancs fondants à 154°C.

Le N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,5 g de 3,5-difluoroaniline dans 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute lentement 2,0 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl, 3,8 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 20 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel, additionné de 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 20 cm<sup>3</sup> d'eau, est agité puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate

de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 14 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche.

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylsulfonyl, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle, sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm<sup>3</sup> d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

L'effet de synergie de l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes CB1 dans le traitement de la maladie de Parkinson a été déterminé dans un modèle d'akinésie induite par la réserpine chez le rat selon le protocole suivant :

- 5 Des rats mâles Sprague-Dawley ont été traités avec la réserpine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 3 mg/kg (1ml/kg) afin d'induire une akinésie chez l'animal. 18 heures après ce traitement, l'activité locomotrice de ces animaux a été mesurée et enregistrée à l'aide d'un système automatisé (Videotrack, France). La locomotion, exprimée en centimètres, est estimée par une distance moyenne globale  
10 parcourue pendant cette période (n= 11-38 rats par groupe). L'analyse statistique est réalisée par une analyse de variance et une comparaison post-hoc (si approprié) à l'aide d'un test de Mann et Whitney. Un effet significatif est noté pour  $p < 0.05$ .

Les résultats sont exprimés dans le tableau ci dessous en pourcentage d'augmentation par rapport à l'activité du quinpirole et en pourcentage de diminution par rapport à  
15 l'activité d'une très forte dose de lévodopa.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'un agoniste dopaminergique D2 (quinpirole) est réalisée de la manière suivante:

- Le produit antagoniste CB1 (1.5 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et le quinpirole (62.5 µg/kg i.p., 1 ml/kg) sont co-administrés 18 heures après l'injection de réserpine.  
20 L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration des produits et dure 1 heure.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'une forte dose de lévodopa (modèle de dyskinésie) est réalisée de la manière suivante :

- Le produit antagoniste CB1 (3 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et la lévodopa (120 mg/kg +  
25 bensérazide 50 mg/kg i.p., 5 ml/kg) sont co-administrés. Le bensérazide est un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui permet à la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique avant sa transformation en dopamine.

L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration et dure 2.5 heures.

Rats réserpinés	Association au quinpirole (62.5 µg/kg ip)	Association à la lévodopa (120 mg/kg ip)
<b>Exemple 2</b>	<b>+139%***</b> (1.5 mg/kg i.p.)	<b>- 54% NS</b> (3 mg/kg i.p.)
<b>Exemple 1</b>	<b>+96% **</b>	<b>-20% NS</b> (1.5 mg/kg) (3 mg/kg non testé)
SR141716A 1 mg/kg i.p.	<b>+116%***</b>	<b>- 61% *</b>

SR141716A : N-(piperidin-1-yl-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

5 ANOVA + Mann-Whitney : \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1 :

- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2 (réduction des symptômes parkinsoniens)
- et réduisent l'hyperactivité induite par une très forte dose de lévodopa (activité anti-dyskinétique)

10

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de façon étalée dans le temps.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 tels que définis précédemment avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés.

20

Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que

les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pharmaceutiques renfermant l'association telle que définie précédemment contiennent généralement 0.1 à 500 mg de l'antagoniste CB1. La présente invention concerne également la méthode de traitement de la maladie de Parkinson qui consiste à administrer au patient une association ou une composition pharmaceutique renfermant l'association telle que définie précédemment soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.



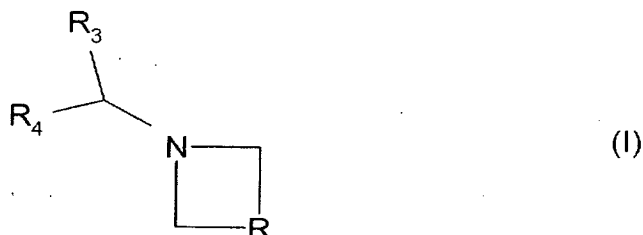
Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 0,1 à 500 mg par jour par voie orale pour un adulte de l'antagoniste CB1.

- 5 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

## REVENDICATIONS

1. Association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

5



dans laquelle

**soit A :**

R représente un radical  $CR_1R_2$ ,  $C=C(R_5)SO_2R_6$  ou  $C=C(R_7)SO_2alk$ ,

10 soit  $R_1$  représente un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ,  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,  $-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$ ,  $-CH_2-CO-R_6$ ,  $-CO-R_6$ ,  $-CO-$ cycloalkyle,  $-SO-R_6$ ,  $-SO_2-R_6$ ,  $-C(OH)(R_{12})(R_6)$ ,  $-C(OH)(R_6)(alkyle)$ ,  $-C(=NOalk)R_6$ ,  $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ ,  $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ ,  $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$ ,  $-CH(R_6)NHSO_2alk$ ,  $-CH(R_6)NHCONHalk$  ou  $-CH(R_6)NHCOalk$ ,

15 soit  $R_1$  représente un radical alkyle,  $NH-R_{15}$ , cyano,  $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ ,  $-CH_2-NR_{18}R_{19}$ , ou  $-NR_{20}R_{21}$  et  $R_2$  représente un radical  $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, 20 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,  $-CO-alk$ , cyano,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CONR_{22}R_{23}$ ,  $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,

alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou  
 -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,  
 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-  
 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle,  
 5 isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-  
 tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non  
 substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,  
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>,  
 -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,  
 10 alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>6</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>7</sub> représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle  
 éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

15 R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>9</sub> représente un radical -CO-NR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>, -COOH, -COOalk, -CH<sub>2</sub>OH,  
 -NH-CO-NH-alk, -CH<sub>2</sub>-NHR<sub>28</sub> ou -NHCOOalk,

R<sub>10</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>11</sub> représente un radical -SO<sub>2</sub>-alk, -SO<sub>2</sub>-Ar<sub>1</sub>, -SO<sub>2</sub>-Het<sub>1</sub>,

20 R<sub>12</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar<sub>1</sub> ou Het<sub>1</sub>,

R<sub>13</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>14</sub> représente un radical Ar<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-Ar<sub>1</sub> ou -alk-Het<sub>1</sub>,

R<sub>15</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>,

R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis  
5 parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>18</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sub>19</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyl, -SO<sub>2</sub>alk, -CO-NHalk ou -COOalk,

10 ou bien R<sub>18</sub> et R<sub>19</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub> représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8  
15 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  
25 R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar<sub>1</sub>, -alk-Het<sub>1</sub>, Het<sub>1</sub>, -alk-N(alk)<sub>2</sub>, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

10 R<sub>28</sub> représente un radical -CH<sub>2</sub>-alk, benzyle, -SO<sub>2</sub>alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, n est égal à 1, 2 ou 3,

R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R<sub>29</sub> et R<sub>30</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar<sub>1</sub> ou -alk-Ar<sub>1</sub> ou bien R<sub>31</sub> et R<sub>32</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

Ar<sub>1</sub> représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -CO-NH-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, -NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>1</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

Het<sub>1</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -CONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

5 **soit B :**

R représente un radical CHR<sub>33</sub>

R<sub>33</sub> représente un radical -NHCOR<sub>34</sub> ou -N(R<sub>35</sub>)-Y-R<sub>36</sub>,

Y est CO ou SO<sub>2</sub>,

10 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>,  
 15 -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>; soit un  
 20 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou  
 25 substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, -CONR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, -alk-NR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R<sub>34</sub> représente un radical -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>, -alk-SO<sub>2</sub>-CH=CH-R<sub>41</sub>, Het<sub>2</sub> substitué par -  
 25 SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou phényle substitué par -SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub> ou -alk-SO<sub>2</sub>-R<sub>41</sub>,

R<sub>35</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

$R_{36}$  représente un radical phénylalkyle,  $Het_2$  ou  $Ar_2$ ,

$R_{37}$  et  $R_{38}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{37}$  et  $R_{38}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
5 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{39}$  et  $R_{40}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-COOalk$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-alk-O-alk$  ou hydroxyalkyle ou bien  
10  $R_{39}$  et  $R_{40}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,  $-COalk$ ,  $-COOalk$ ,  $-CO-NHalk$ ,  $-CS-NHalk$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-alk-O-alk$  ou  $-CO-NH_2$ ,

$R_{41}$  représente un radical alkyle,  $Ar_2$  ou  $Het_2$ ,

15  $Ar_2$  représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,  $-CO-alk$ ,  $-COOH$ ,  $-COOalk$ ,  $-CONR_{42}R_{43}$ ,  $-CO-NH-NR_{44}R_{45}$ , alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl,  $-alk-NR_{44}R_{45}$ ,  $-NR_{44}R_{45}$ , alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle,  $Het_2$ ,  $-O-alk-NH-cycloalkyle$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $-NH-CO-alk$ ,  
20  $-SO_2NH_2$ ,  $-NH-COCH_3$ ,  $-NH-COOalk$ ,  $Het_2$  ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

$Het_2$  représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène,  
25 alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy,  $OCF_3$  ou  $CF_3$ , les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$R_{42}$  et  $R_{43}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{42}$  et  $R_{43}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$R_{44}$  et  $R_{45}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien  $R_{44}$  et  $R_{45}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
10 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH<sub>2</sub>,

**soit C :**

R représente un radical  $CHR_{46}$

15  $R_{46}$  représente un radical -N( $R_{47}$ ) $R_{48}$ , -N( $R_{47}$ )-CO- $R_{48}$ , -N( $R_{47}$ )-SO<sub>2</sub> $R_{49}$ ,

$R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, COOalk, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>,  
20 -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle,  
25 pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk, -CO-NH-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, -CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>52</sub>R<sub>53</sub>, alkylsulfanyle,



alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

$R_{47}$  représente un radical  $-C(R_{54})(R_{55})-Het_3$ ,  $-Het_3$ ,  $-C(R_{54})(R_{55})-Ar_3$ ,  $Ar_3$ , cycloalkyle ou norbornyle,

- 5  $R_{48}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  $-alk-COOalk$ ,  $-alk-CONR_{50}R_{51}$ ,  $-alk-NR_{50}R_{51}$ , alcoxy,  $Ar_3$ ,  $Het_3$ ,  $-CH_2Ar_3$ ,  $-CH_2Het_3$  ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- $R_{49}$  représente un radical hydroxyalkyle,  $-alk-COOalk$ ,  $-alk-CONR_{50}R_{51}$ ,  $-alk-NR_{50}R_{51}$ , alcoxy,  $Ar_3$ ,  $Het_3$ ,  $-CH_2Ar_3$ ,  $-CH_2Het_3$  ou alkyle éventuellement  
10 substitué par 1 ou plusieurs halogène,

- $R_{50}$  et  $R_{51}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien  $R_{50}$  et  $R_{51}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant  
15 éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- $R_{52}$  et  $R_{53}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  $-COOalk$ , cycloalkyle, alkylcycloalkyle,  $-alk-O-alk$ , hydroxyalkyle ou bien  $R_{52}$  et  $R_{53}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant  
20 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,  $-COalk$ ,  $-COOalk$ ,  $-CO-NHalk$ ,  $-CS-NHalk$ , oxo, hydroxyalkyle,  $-alk-O-alk$  ou  $-CO-NH_2$ ,

- $R_{54}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,  $-alk-COOalk$ ,  $-alk-CONR_{50}R_{51}$ ,  $-alk-NR_{50}R_{51}$ , alcoxyalkyle,  $Ar_3$ ,  $Het_3$ ,  $-CH_2Ar_3$ ,  $-CH_2Het_3$  ou  
25 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

$R_{55}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, -alk-NR<sub>50</sub>R<sub>51</sub>, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien  $R_{54}$  et  $R_{55}$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont  
5 rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$Ar_3$  représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR<sub>56</sub>R<sub>57</sub>, -CO-NH-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylsulfanyle,  
10 alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, -alk-NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, -NR<sub>58</sub>R<sub>59</sub>, alkylthioalkyle, formyle, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Het<sub>3</sub>, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het<sub>3</sub> représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10  
15 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

$R_{56}$  et  $R_{57}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
20 alkyle ou bien  $R_{56}$  et  $R_{57}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

$R_{58}$  et  $R_{59}$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical  
25 alkyle ou bien  $R_{58}$  et  $R_{59}$  forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide,  
N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

leurs sels pharmaceutiquement acceptables

3. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

- bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1301, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone,  
20 entacapone

4. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

5. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 5 6. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 10 7. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 15 8. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
- 20 9. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.
10. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 25 11. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste

CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

12. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

13. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

14. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

15. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

16. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son application à titre de médicament.

17. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour son application à titre de médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson.

18. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour son usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.

19. Composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et un ou plusieurs antagonistes

CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1 avec un véhicule compatible et pharmaceutiquement acceptable.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisé en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

leurs sels pharmaceutiquement acceptables

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisé en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1301, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

22. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

24. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la

bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

25. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide.

28. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

29. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.

30. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.



40. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 5 41. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 10 42. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
43. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 42 pour un usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.
- 15 44. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 43 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1.
- 20 45. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.



31. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 5 32. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
- 10 33. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide.
34. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 42 pour un usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.
- 15 35. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 19 à 43 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1.
- 20 36. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.



**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
 Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
 N° 11 235\*02

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
 75800 Paris Cedex 08  
 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		ST 01023	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		01 11200	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BENAVIDES	
Prénoms		Jésus	
Adresse	Rue	47 Avenue de Seine	
	Code postal et ville	92500	RUEIL-MALMAISON
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOCCIO	
Prénoms		Daniel	
Adresse	Rue	27 rue de Lourdeau	
	Code postal et ville	77310	PRINGY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HENIN	
Prénoms		Yvette	
Adresse	Rue	12 rue Duchefdelaville	
	Code postal et ville	75013	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
ROUSSEAU Pierrick			



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

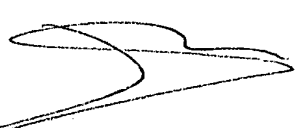
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		ST 01023	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		01 11200	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>			
ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		PIOT-GROSJEAN	
Prénoms		Odile	
Adresse	Rue	12 rue Guy Moquet	
	Code postal et ville	94600	CHOISY LE ROI
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
ROUSSEAU Pierrick			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**